

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Mukosa Mulut**

##### **2.1.1 Definisi Mukosa Mulut**

Lapisan mukosa adalah lapisan basah yang berkontak dengan lingkungan eksternal. Terdapat pada saluran pencernaan, rongga hidung, dan rongga tubuh lainnya. Pada rongga mulut, lapisan ini dikenal dengan *oral mucous membrane* atau *oral mucosa*.<sup>1,2,3</sup>

##### **2.1.2 Fungsi**

Mukosa oral mempunyai fungsi utama yaitu sebagai pelindung jaringan yang lebih dalam pada rongga mulut. Fungsi lainnya, antara lain sebagai organ sensoris, aktifitas kelenjar, dan sekresi.<sup>1,2,3</sup>

Sebagai lapisan terluar, oral mukosa akan melindungi jaringan rongga mulut dari lingkungan eksternal. Oral mukosa akan melakukan proses adaptasi pada epitel dan jaringan ikat untuk menahan gaya mekanis dan abrasi yang disebabkan aktifitas normal seperti mastikasi. Selain itu, lapisan epitel mulut akan bertindak sebagai pelindung terhadap populasi mikroorganisme yang tertinggal di rongga mulut yang dapat menyebabkan infeksi bila masuk ke dalam jaringan.<sup>1,2,3</sup>

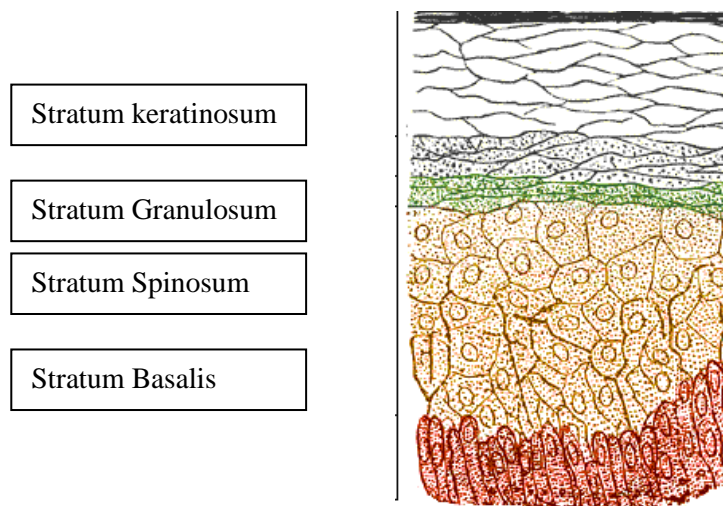
Fungsi sensoris oral mukosa akan memberikan informasi mengenai hal-hal yang terjadi di rongga mulut. Dalam rongga mulut, reseptor akan berespon terhadap suhu, sentuhan dan rasa sakit. Reseptor

tertentu dalam rongga mulut juga akan berespon terhadap kebutuhan akan air. Reflek seperti menelan, muntah, dan salivasi juga diinisiasi oleh reseptor-reseptor pada oral mukosa<sup>2,3</sup>

### 2.1.3 Struktur

Secara histologis mukosa mulut terdiri dari 2 lapisan. Yang pertama adalah lapisan epitelium, yang melapisi di bagian permukaan luar, terdiri dari berlapis-lapis sel mati yang berbentuk pipih dimana lapisan sel-sel yang mati ini selalu diganti terus-menerus dari bawah, dan sel-sel ini disebut dengan stratified squamous epithelium.

Struktur epitel rongga mulut dari arah luar ke dalam adalah stratum keratinosum, stratum granulosum, stratum spinosum, stratum basalis.<sup>3</sup> Yang kedua adalah lamina propria ini terdapat ujung-ujung saraf rasa sakit, raba, suhu dan cita rasa.<sup>3</sup>



Gambar 1. Struktur epitel rongga mulut

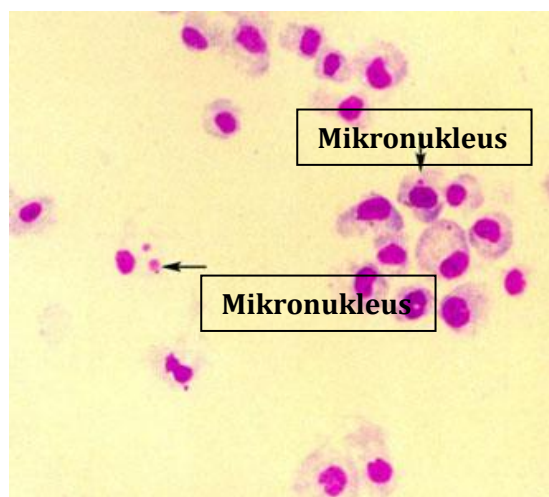
## 2.2 Mikronukleus

### 2.2.1 Definisi

Mikronukleus adalah suatu kelainan pembelahan sel terutama pada fase anafase atau dari hasil pembelahan kromosom yang tidak memiliki sentromer sehingga terdapat satu inti tambahan yang berukuran lebih kecil.<sup>12</sup>

Kriteria identifikasi mikronukleus menurut Heddle dan Countryman (1976) antara lain<sup>6,7</sup> :

- a. Diameter sel yang disebut mikronukleus memiliki perbandingan ukuran 1:3 dengan nukleus utama.
- b. Memiliki warna yang sama atau lebih terang dari nukleus utama untuk membedakan dengan titik-titik partikel lain.
- c. Tidak berada terlalu dekat atau menempel dengan nukleus utama agar pengukuran lebih bermakna.
- d. Tidak terdapat lebih dari dua nukleus yang berhubungan dengan satu nukleus.



**Gambar 2. Mikronukleus**

### **2.2.2 Pembentukan mikronukleus**

Sel adalah unit terkecil dari suatu organisme. Terdiri dari dua macam sel yaitu sel gamet dan sel somatik. Sel somatik mengalami pembelahan yang disebut pembelahan mitosis<sup>20</sup>. Pembelahan mitosis akan menghasilkan dua sel anak yang mempunyai kopi genom yang sama. Waktu yang diperlukan kurang lebih 30-60 menit. Interfase adalah periode diantara dua pembelahan yang terjadi berturut-turut. Mitosis memiliki empat tahap pembelahan yaitu profase, metaphase, anafase, telofase.<sup>21</sup>

Munculnya kromosom sebagai suatu benang langsing pada nukleus menandakan dimulainya proses profase. Kromosom terus memendek dan menebal. Masing-masing terdiri dari dua untai parallel yang disebut dengan kromatid yang saling berhubungan dengan sentromer. Bersamaan dengan proses ini, sentriol bereplikasi dan berpindah ke kutub yang berlawanan, diikuti dengan pecahnya selaput sel yang menandakan akhir tahap profase.<sup>21</sup>

Metafase dimulai dengan tersusunnya kromosom membentuk bidang ekuator. Kejadian dini yang terjadi dalam anafase adalah membelahnya sentromer menjadi dua sehingga tiap kromatid mempunyai satu sentromer sehingga dapat bergerak ke arah yang berlawanan sebagai kromosom terpisah.

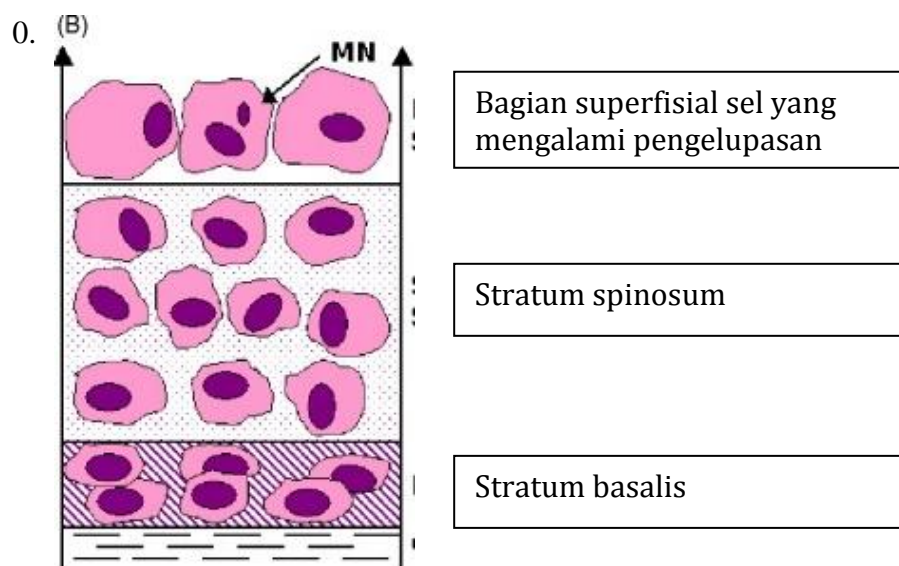
Kromosom berkumpul di kumparan dan tak lama kemudian selaput inti terbentuk. Nuklei dibentuk kembali dan selaput inti yang tadinya tidak menyatu, akhirnya menjadi sisterna perinukleus utuh.<sup>21</sup>

Setelah terpapar suatu substansi genotoksik dalam waktu yang cukup lama, maka akan terjadi suatu kesalahan atau kegagalan pada pembelahan mitosis terutama pada proses anafase. Fragmentasi kromosom yang tidak mengandung sentromer (asentrik), maka fragmen tersebut tidak dapat ditarik ke kutub sehingga akan tertinggal. Pada fase selanjutnya, nukleus yang tidak mempunyai sentromer tersebut tetap diperlakukan sama dengan nukleus normal. Olehkarena itu, maka mikronukleus yang terbentuk dapat terpisah sempurna dengan inti sel sejati.<sup>14,15</sup>

Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi frekuensi pembentukan mikronukleus pada individu seperti kebersihan rongga mulut, kebiasaan merokok, dan jenis kelamin. Wanita mempunyai frekuensi mikronukleus yang lebih tinggi daripada laki-laki. Karena kromosom X mempunyai kecenderungan mengalami keterlambatan replikasi sehingga meningkatkan frekuensi pembentukan mikronukleus.<sup>24</sup>

Stratum basalis mempunyai sel puncak atau stem sel yang mempunyai kemampuan untuk melakukan pembelahan, sehingga mikronukleus sebenarnya hanya terbentuk pada stratum basalis saja. Namun, bukan hal yang mustahil untuk dapat menemukan

mikronukleus pada lapisan yang lebih superfisial seperti stratum spinosum, stratum granulosum ataupun stratum keratinosum. Hal tersebut disebabkan oleh kemampuan migrasi dari sel-sel yang berada di stratum basalis dalam proses regenerasi sel pada stratum keratinosum. Mikronukleus tidak akan direduksi oleh sistem metabolisme sel setelah terbentuk<sup>12</sup>



**Gambar 3.**

### **Pembentukan Mikronukleus pada Lapisan Epitel Mulut**

#### **2.2.3 Biomonitoring mikronukleus**

Penggunaan mikronukleus sebagai indikasi dari kerusakan kromosom pertama kali diusulkan oleh Countryman dan Heddle pada tahun 1976 dan kemudian terus dikembangkan penggunaannya, sehingga memungkinkan mikronukleus untuk memberikan hasil spesifik. Akibatnya penggunaan biomarker ini telah banyak digunakan untuk mengevaluasi keberadaan dan tingkat kerusakan kromosom pada

populasi manusia yang terpapar substansi genotoksik baik dalam kehidupan profesi, lingkungan, atau sebagai akibat dari gaya hidup. Beberapa komunitas dari populasi umum dapat juga dikatakan beresiko tinggi karena proses genetik atau karena penyakit tertentu mempengaruhi mereka. Pola pembentukan mikronukleus dalam individu adalah sangat tergantung pada lama paparan substansi genotoksik. Frekuensi mikronukleus akan bervariasi secara signifikan antara sampel.

Prosedur yang paling banyak digunakan secara luas adalah dengan melibatkan reaksi feulgen untuk mengidentifikasi DNA kemudian diikuti dengan pengecatan untuk menggambarkan sitoplasma sel. Cara standar untuk melakukan pengamatan mikronukleus adalah dengan menggunakan reagen Fuelgen-Rossenback. Sampel diambil dari apusan mukosa bukal dengan *cytobrush* lalu dilakukan pengecatan dengan reagen tersebut. Hasil pengecatan diamati dibawah mikroskop cahaya dan jumlah sel yang dihitung secara ideal seharusnya adalah 10.000 sel, karena mempertimbangkan waktu yang terlalu lama, maka penelitian yang dilakukan hanya menghitung 1000-3000 sel. Individu normal yang tidak mendapat paparan genotoksik, mempunyai nilai dasar mikronukleus berkisar antara 0,05-11,5 MN/1000 sel dengan rata-rata 0,5-2,5 MN/1000 sel.

## 2.3 Timbal

### 2.3.1 Definisi

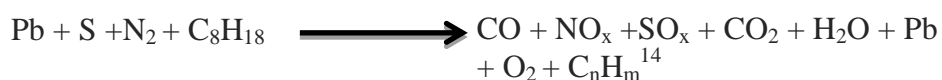
Timbal atau dikenal sebagai logam Plumbum (Pb) dalam susunan unsur kimia merupakan suatu logam berat yang terdapat secara alami di dalam kerak bumi dan tersebar ke alam dalam jumlah kecil melalui proses alami termasuk letusan gunung berapi dan proses geokimia. Timbal merupakan logam lunak yang berwarna kebiru-biruan atau abu-abu keperakan dengan titik leleh pada 327,5 °C dan titik didih 1,740 °C pada tekanan atmosfer. Timbal mempunyai nomor atom terbesar dari semua unsur yang stabil, yaitu 82. Namun logam ini sangat beracun. Seperti halnya merkuri yang juga merupakan logam berat. Timbal adalah logam yang dapat memberikan efek genotoksik jika terakumulasi dalam tubuh untuk waktu yang lama. Timbal terdapat dalam beberapa isotop: <sup>204</sup>Pb (1, 4%), <sup>206</sup>Pb (24, 1%), <sup>207</sup>Pb (22, 1%), and <sup>208</sup>Pb (52, 4%). <sup>206</sup>Pb, <sup>207</sup>Pb and <sup>208</sup>Pb kesemuanya adalah radiogenik dan merupakan produk akhir dari pemutusan rantai kompleks. Logam ini sangat tahan terhadap korosi, oleh karena itu seringkali dicampur dengan cairan yang bersifat korosif seperti asam sulfat.<sup>16</sup>

Senyawa Pb-organik seperti Pb-tetraetil dan Pb-tetrametil banyak digunakan sebagai zat aditif pada bahan bakar bensin untuk meningkatkan angka oktan secara ekonomi dan merupakan bagian terbesar dari seluruh emisi Pb ke atmosfer. Pb-tetraetil dan Pb-tetrametil berbentuk larutan dengan titik didih masing-masing 110 °C



dan 200 °C. Karena daya penguapan kedua senyawa tersebut lebih rendah dibandingkan dengan unsur-unsur lain dalam bensin, maka penguapan bensin akan cenderung memekatkan kadar Pb-tetraetil dan Pb-tetrametil. Kedua senyawa ini akan terdekomposisi pada titik didihnya dengan adanya sinar matahari dan senyawa kimia lain di udara seperti senyawa halogen asam atau oksidator.

Terdapat tiga komponen penting yang berperan dalam terjadinya suatu pembakaran yaitu bahan bakar, oksigen dan panas. Jika salah satu komponen tidak ada maka tidak akan terjadi pembakaran yang sempurna. Meskipun sudah dilengkapi dengan mesin dan teknologi yang canggih, pembakaran dalam mesin kendaraan bermotor tidak pernah menghasilkan pembakaran yang sempurna. Reaksi yang terjadi pada pembakaran tidak sempurna adalah sebagai berikut :



Timbal dalam bensin tidak bereaksi dalam pembakaran yang terjadi sehingga akan tetap dikeluarkan dalam bentuk timbal.<sup>22</sup> Premium adalah salah satu bahan bakar yang masih mengandung timbal sebesar 0,3 gram perliter. Bahan bakar bersubsidi tersebut digunakan oleh sebagian besar kendaraan bermotor yang ada di Indonesia, sehingga tingkat pencemaran timbal di jalanan kota besar menjadi semakin meningkat dan masyarakat yang sehari-harinya bekerja di jalanan seperti pedagang kaki lima mempunyai resiko yang tinggi terkena paparan timbal.<sup>11</sup>

### 2.3.2 Genotoksik timbal

Dalam kajian karsinogenesis kimia, ada dua hal penting yang berlaku. Pertama, banyak zat kimia karsinogenik yang mengubah DNA sel secara irreversibel, mengakibatkan perubahan sifat keturunan. Kedua, pembentukan yang bersifat multi-tahap. Dalam proses multi-tahap ini, sedikitnya ada satu tahap yang harus terlibat dalam perubahan DNA. Jadi, karsinogen dapat didefinisikan sebagai zat yang menginduksi neoplasma yang biasanya tidak nampak, yang menyebabkan pemunculan dini suatu neoplasma atau menyebabkan meningkatnya jumlah sel abnormal. Berdasarkan definisi tersebut maka karsinogen dapat dibagi menjadi dua kategori utama, yaitu genotoksik dan epigenetic.<sup>17</sup>

Zat kimia genotoksik adalah zat yang dapat merusak atau mengubah DNA, sedangkan epigenetik menghasilkan efek karsinogen dengan aksi selain genotoksik. Ini meliputi mekanisme tak langsung seperti perubahan ekspresi gen, imunosupresi, ketidakseimbangan hormonal, sitotoksitas, aksi kokarsinogenik, dan efek promosi.<sup>17</sup>

Sifat genotoksik dapat berupa mutasi clastogenic, perubahan jumlah kromosom dan *unclassified type*. Genotoksik yang terjadi pada tingkat kromosom yang menyebabkan putusnya rantai kromosom ataupun pertukaran lengan kromatid yang dapat menyebabkan abnormalitas sel seperti mikronukleus disebut dengan *clastogenic*. Salah satu bentuk kelainan jumlah kromosom adalah aneuploidi dan

poliploidi. Poliploidi adalah sel euploid yang memiliki jumlah kromosom lebih dari sel diploid 46 kromosom.<sup>20</sup>

Timbal yang masuk ke dalam tubuh akan terakumulasi sehingga dapat memberikan dampak akut maupun kronis. Semakin lama seseorang terpapar oleh timbal, maka kemungkinan terjadinya keracunan menjadi tinggi pula.<sup>9,10</sup> Lembaga kesehatan masyarakat di Amerika menetapkan bahwa sumber air alami yang digunakan oleh masyarakat dalam kehidupan sehari-hari tidak boleh mengandung timbal lebih dari 0,05 mg/l (0,05 ppm), sedangkan WHO menetapkan bahwa kandungan timbal dalam air yang digunakan tidak lebih dari 0,1 mg/l.<sup>11</sup>

Mutagenesis adalah kemampuan suatu substansi kimia yang dapat menimbulkan perubahan-perubahan dalam bahan-bahan genetik dalam inti sel. Mutagenesis langsung terjadi bila senyawa genotoksik tersebut dapat berikatan langsung dengan DNA selama replikasi berlangsung. Mutagenesis tidak langsung harus melalui serangkaian proses kimia sehingga akhirnya dapat merusak DNA. Timbal merupakan salah satu senyawa yang menyebabkan mutagenesis tidak langsung pada DNA.

Struktur DNA bukanlah suatu substansi yang sangat lemah hingga tidak mempunyai upaya proteksi. Bahaya kerusakan DNA yang dipicu oleh mutagen yang berasal dari lingkungan akan diperbaiki oleh *nucleotide excision repair* (NER). *Nucleotide excision repair* adalah system perbaikan yang paling serbaguna yang terlibat dalam

menghilangkan struktur basa yang tidak sesuai. Struktur basa yang tidak sesuai dapat menyebabkan ketidaksempurnaan yang signifikan pada pembentukan rantai helix DNA. Timbal berperan dalam menghambat proses perbaikan DNA karena berikatan dengan enzim-enzim yang terlibat dalam proses perbaikan DNA seperti polimerase, ligase, dan kalmodulin.

